



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INTELLECTUELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DD 540 v E / 210502

REPRISE DES RÉGISTRES	REÇU À L'INPI
DATE	75 INPI PARIS 6
LEU	0213113
N° D'ENREGISTREMENT	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	21 OCT. 2002
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	

Vos références pour ce dossier
(facultatif) B1365FR

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet SUEUR & L'HELGOUALCH
109, boulevard Haussmann
75008 PARIS

Confirmation d'un dépôt par télécopie	<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<input checked="" type="checkbox"/> NATURE DE LA DEMANDE	Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande d'un certificat d'utilité	<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire	<input type="checkbox"/>	Date []
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale	<input type="checkbox"/>	Date []
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale	<input type="checkbox"/>	Date []

3. TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Composition pharmaceutique associant le ténoptérapazole et un anti-inflammatoire.

<input checked="" type="checkbox"/> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE	Pays ou organisation Date [] N°
	Pays ou organisation Date [] N°
	Pays ou organisation Date [] N°
	<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)	<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale	NEGMA GILD
Prénoms	
Forme juridique	société en commandite simple
N° SIREN	[4 4 3 2 6 8 2 4 8]
Code APE-NAF	[2 4 4 c]
Domicile ou siège	Rue
	Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg
Domicile ou siège	Code postal et ville
	17 811 171 TOUSSUS LE NOBLE
Nationalité	Pays
N° de téléphone (facultatif)	FR
Adresse électronique (facultatif)	FR
	N° de télécopie (facultatif)
	<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »

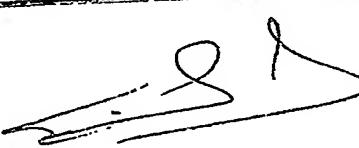
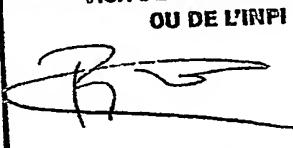
Remplir impérativement la 2^{me} page

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

RENSEIGNEMENTS	REC 1 260
DATE	75 INPI-PARIS B
LIEU	0215115

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		DB 540 W / 210502
6) DEMANDEUR (s'il y a lieu)		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		Cabinet SUEUR & L'HELGOUALCH
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	109, boulevard Haussmann
	Code postal et ville	17 5 0 0 8 PARIS
	Pays	FR
N° de téléphone (facultatif)		01 53 30 26 30
N° de télécopie (facultatif)		01 53 30 26 39
Adresse électronique (facultatif)		sueur@cabinet-sueur.fr
7) INVENTEUR (s)		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'Inventeur(s)
8) RAPPORT DE RECHERCHE		
Etablissement immédiat ou établissement différé		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9) RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="text"/>
10) SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		1
11) SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 



**INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

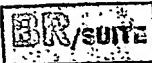
Cade de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354°03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 1.../1...



REMISE DES PIECES	RÉGISTRAISON à l'INPI
DATE	2002
LIEU	75 INPI PARIS B
N° D'ENREGISTREMENT	0213116
DROIT RESERVÉ AU SEUL ET EXCLUSIF PAR L'INPI	

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire CB 829 G W / 01070

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI

La présente invention concerne une nouvelle composition utilisable en thérapeutique, et plus particulièrement une nouvelle composition pharmaceutique combinant un anti-inflammatoire et le ténatoprazole, pour le traitement symptomatique de la douleur et des maladies inflammatoires en évitant les effets secondaires des anti-inflammatoires usuels.

Les anti-inflammatoires constituent une classe de médicaments largement utilisés depuis de nombreuses années. L'un des premiers anti-inflammatoires utilisés en thérapeutique est l'aspirine, dont les propriétés antipyrétiques, antalgiques et anti-agrégantes plaquettaires sont également bien connues et justifient son administration dans diverses indications. Ainsi, on estime que plusieurs millions de comprimés d'aspirine sont consommés chaque année dans le monde.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les médicaments le plus largement utilisés dans le traitement de la douleur et de l'inflammation aiguë. Ils se répartissent essentiellement entre les AINS classiques et les inhibiteurs des iso-enzymes-2 de la cyclo-oxygénase (COX-2).

Par exemple, l'aspirine, le diclofénac, l'étodolac, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le piroxicam, sont des AINS classiques couramment prescrits pour le traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires et des arthroses.

Cependant, les AINS classiques présentent certains effets indésirables, et en particulier une tendance à induire des ulcérations gastriques ou intestinales (Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics; 9ème édition, McGraw Hill). Ces effets indésirables sont liés à l'inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase-1 (COX-1), isoforme constitutive. Ils sont d'autant plus gênants que le médicament doit être administré sur une période de temps plus longue, en particulier dans le traitement des affections chroniques.

La découverte de l'existence d'une autre isoforme de l'enzyme cyclo-oxygénase, la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), isoforme induite dans l'établissement de l'inflammation, a permis d'envisager la mise au point de médicaments potentiellement plus spécifiques et plus sûrs. Ces AINS disponibles aujourd'hui ont pour effet d'inhiber sélectivement l'action de la COX-2, et donc d'agir sur l'inflammation avec une plus faible incidence d'effets secondaires indésirables sur le tractus gastro-intestinal supérieur. Ainsi, des inhibiteurs de COX-2, tels que le célecoxib et le rofécoxib, ont été développés et constituent une nouvelle classe de médicaments pour le traitement symptomatique des maladies inflammatoires.

Toutefois, si les inhibiteurs de COX-2 permettent de réduire sensiblement les troubles majeurs, tels que les ulcères gastriques ou hémorragiques, liés à l'administration des AINS classiques, ils n'apportent pas d'amélioration significative en ce qui concerne les troubles mineurs tels que les gastralgies et les dyspepsies, et ils n'évitent pas tous les troubles majeurs. Ainsi, une étude récente a montré que les pourcentages de troubles mineurs chez des patients recevant du célecoxib étaient de 4,8% (gastralgies), 4,8% (symptômes dyspeptiques) et 2,4% (nausées), tandis que dans le cas d'un traitement par un AINS classique ces pourcentages sont respectivement de 6,2%, 5,9% et 3,4%. Des résultats semblables sont obtenus en comparant les traitements avec un autre inhibiteur de COX-2, le rofécoxib, et des AINS classiques.

Le ténatoprazole, c'est-à-dire la 5-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, est décrit dans le brevet EP 254.588. Il fait partie des médicaments considérés comme des inhibiteurs de la pompe à protons, utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux.

Le premier dérivé connu de cette série est l'oméprazole, décrit dans le brevet EP 001.529, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement

utilisé comme anti-ulcéreux en thérapeutique humaine. Parmi les autres inhibiteurs de la pompe à protons, outre l'oméprazole, on peut citer aussi le rabéprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, qui présentent tous une analogie structurelle, et se rattachent au groupe des pyridinyl-méthyl-sulfinyl-benzimidazoles. Le ténatoprazole présente une structure analogue, mais du type imidazo-pyridine. Ces composés sont des sulfoxydes présentant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et sont donc généralement sous forme de mélange racémique de deux énantiomères.

L'oméprazole a aussi été envisagé dans le traitement des troubles du reflux gastro-oesophagien, mais son action dans une telle indication n'est pas totalement satisfaisante. Ainsi, des études ont montré que sa durée d'action, comme dans le cas des autres inhibiteurs de la pompe à protons, est insuffisante pour traiter efficacement le reflux nocturne.

Le ténatoprazole est décrit en détail dans le brevet EP 254.588, ainsi que ses propriétés inhibitrices de l'ATPase ($H^+ + K^+$) et de la sécrétion d'acide gastrique.

On a déjà proposé de prescrire des inhibiteurs de la pompe à protons, tels que l'oméprazole, à des patients traités par des anti-inflammatoires afin de limiter les effets secondaires et en particulier les complications liées aux lésions et ulcères gastriques, mais ces effets secondaires des anti-inflammatoires peuvent être très sévères et sont imprévisibles, notamment chez les sujets à risques tels que les personnes âgées, et l'administration conjointe d'un inhibiteur usuel de la pompe à protons ne répond pas de manière satisfaisante à la nécessité d'un traitement préventif.

L'association d'un analogue de la prostaglandine E1 tel que le miscoprostol à un anti-inflammatoire tel que le diclofénac et a aussi été proposée pour traiter les effets secondaires d'ulcération gastrique de l'anti-inflammatoire,

mais la demi-vie d'élimination du misoprostol est trop courte pour procurer un effet prolongé.

Il subsiste donc un besoin d'un médicament à activité anti-inflammatoire qui puisse être utilisé dans des traitements prolongés sans entraîner d'effet secondaire néfaste, notamment chez les patients âgés ou présentant des risques d'ulcération gastro-duodénale, et en procurant en outre un effet préventif vis-à-vis de tels effets secondaires.

La présente invention a précisément pour objet de mettre 10 à la disposition des praticiens un médicament destiné au traitement des manifestations dououreuses et inflammatoires, notamment au traitement symptomatique des maladies inflammatoires telles que, par exemple, les rhumatismes inflammatoires, l'arthrite et l'arthrose, et exerçant un effet 15 préventif vis-à-vis des effets secondaires de lésions, et d'ulcérations gastroduodénales.

Les études réalisées par la demanderesse ont montré que l'association du ténatoprazole et d'un anti-inflammatoire procure des effets inattendus par rapport aux autres inhibiteurs de la pompe à protons et aux anti-inflammatoires, 20 notamment les AINS, utilisés isolément ou en association. Plus particulièrement, il a été montré que l'association du ténatoprazole et d'un ou plusieurs anti-inflammatoires procure un contrôle de l'acidité gastrique combiné à l'action anti-inflammatoire procurant une efficacité améliorée et une 25 meilleure sécurité d'emploi, et permet de traiter efficacement des patients souffrant de douleurs et de maladies inflammatoires, en particulier d'inflammations rhumatismales telles que l'arthrite, la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose en évitant les troubles digestifs induits par les anti-inflammatoires.

La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique associant un inhibiteur de la pompe à protons spécifique, le ténatoprazole, et un ou plusieurs anti-inflammatoires.

La présente invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique pour administration par voie orale ou parentérale, comprenant du ténatoprazole et un ou plusieurs anti-inflammatoires, sous une forme adaptée au traitement symptomatique des manifestations douloureuses et inflammatoires.

-- 5 -- L'invention a encore pour objet l'utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un anti-inflammatoire pour le traitement symptomatique des manifestations douloureuses et inflammatoires, ainsi que l'utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un anti-inflammatoire pour la fabrication 10 d'un médicament destiné au traitement symptomatique des manifestations douloureuses et inflammatoires.

15 Suivant l'invention, le ténatoprazole peut être utilisé sous forme libre ou sous forme de sel, et par exemple de sel de potassium, de magnésium, de sodium ou de calcium.

20 L'anti-inflammatoire utilisé dans les compositions suivant la présente invention peut être choisi parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) classiques et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2. Ainsi, on peut associer le ténatoprazole et l'aspirine, ou un AINS classique choisi 25 parmi le diclofénac, l'étodolac, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le piroxicam. L'inhibiteur de cyclo-oxygénase-2 utilisé dans les compositions de l'invention peut être par exemple le célecoxib ou le rofecoxib.

25 Les compositions conformes à la présente invention peuvent être avantageusement utilisées, comme indiqué ci-dessus, dans tous les traitements des manifestations douloureuses et inflammatoires, en particulier chez les sujets âgés, les sujets présentant des antécédents ulcériques, les patients 30 sous traitement par de l'aspirine ou des anticoagulants, etc. Elles conviennent notamment au traitement des rhumatismes inflammatoires, en particulier l'arthrite et l'arthrose, des douleurs gingivales, etc, où elles évitent les complications digestives majeures et mineures liées aux anti-inflammatoires 35 connus.

Les études effectuées par la demanderesse ont montré que ces symptômes peuvent être traités efficacement avec une composition conforme à la présente invention, associant le ténatoprazole et un anti-inflammatoire, et que l'avantage constitué par le moindre risque d'effets secondaires, notamment de lésions et d'ulcères gastroduodénaux, résulte d'une forme d'activité spécifique du ténatoprazole complétant celle de l'anti-inflammatoire.

En effet, le ténatoprazole se distingue des autres inhibiteurs de la pompe à protons par une demi-vie d'élimination étonnamment plus longue, et aussi par une exposition tissulaire importante, comme l'ont démontré les expérimentations effectuées par la demanderesse.

Ainsi, l'étude de phase I chez des individus de type caucasien (n=8 par groupe) a permis de montrer l'influence de différentes doses de ténatoprazole sur les paramètres pharmacocinétiques, dans le cas d'une administration par voie orale en une dose unique, et pendant une période de 7 jours.

Les doses testées sont de 10, 20, 40 et 80 mg de ténatoprazole.

Les résultats obtenus sont regroupés au Tableau 1 ci-après.

Tableau 1

	Dose unique				Dose répétée (7 jours)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
C _{max} (µg/ml)	0,9	2,4	5,3	8,3	1,6	3	5,5	11,8
T _{max} (h)	4	4	3	3	3	2	3	2
T _{1/2} (h)	5	6	6	7	5	8	9	9,2
AUC 0-t	8	24	43	97	13	36	75	218

Dans ce tableau, les abréviations utilisées ont les significations suivantes :

C_{max} concentration maximale

T_{max} temps pour obtenir la concentration maximale

T_{1/2} temps de demi-vie d'élimination

AUC_{0-t} aire sous la courbe, entre le temps 0 et la dernière concentration mesurable.

Les résultats exposés au Tableau 1 ci-dessus montrent que les moyennes de temps de demi-vie d'élimination sont comprises entre 5 et 6 heures après administration d'une dose unique, et entre 5 et 9,5 heures après 7 jours d'administration, selon la dose. Le ténatoprazole présente aussi de fortes valeurs d'AUC (aire sous la courbe) mettant en évidence un faible taux de métabolisme et/ou une forte biodisponibilité par voie orale.
10 De plus, quelles que soient les conditions d'administration, unique ou répétée, les valeurs de C_{max}, AUC_{0-t} et AUC_{0-inf} augmentent de manière linéaire. La valeur de AUC_{0-inf} est calculée par extrapolation.

Une comparaison des valeurs d'AUC entre deux inhibiteurs de la pompe à protons, le lansoprazole et l'oméprazole, a déjà été faite par Tolman et al. (*J. Clin. Gastroenterol.*, 24(2), 65-70, 1997) mais elle ne permet pas de juger de la supériorité d'un produit par rapport à un autre. En effet, différents critères entrent en jeu, à savoir le temps de régénération de la pompe, et le temps passé au-dessus de la concentration minimale nécessaire pour inhiber les pompes à protons. En ce qui concerne le temps de régénération des pompes, on observe que les pompes ont généralement une durée de demi-vie de l'ordre de 30 à 48 heures, et elles sont donc renouvelées totalement toutes les 72 à 96 heures.
25

L'étude pharmacocinétique réalisée par la demanderesse a montré que, grâce aux propriétés pharmacocinétiques inattendues exposées ci-dessus, le ténatoprazole permet de s'opposer au phénomène de régénération des pompes à protons en maintenant une concentration inhibitrice sur une période de temps suffisamment longue pour répondre aux deux critères précités.
30

Ainsi, l'exposition prolongée liée à la longue demi-vie d'élimination du ténatoprazole, mise en évidence par la valeur d'AUC, lui confère une plus longue présence au niveau des sites d'action et procure donc un effet pharmacodynamique
35

prolongé dans le temps. Les expérimentations montrent ainsi que le ténatoprazole possède un rapport demi-vie plasmatique / temps de régénération des pompes notamment plus élevé que celui des autres inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet de l'utiliser dans des pathologies où les médicaments actuels sont peu efficaces, en particulier dans le traitement des symptômes nocturnes du reflux gastro-oesophagien, ainsi que des ulcères gastriques et duodénaux.

Aussi, lorsqu'il est associé à un anti-inflammatoire, tel que le diclofénac, le célecoxib, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le rofécoxib, de préférence par administration le soir au couche, le ténatoprazole, par comparaison avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons, procure un avantage significatif en ce qui concerne la suppression de l'acidité gastrique, et par conséquent permet une action efficace sur le pic nocturne d'acidité gastrique ainsi que sur les symptômes nocturnes chez les patients souffrant de reflux gastro-oesophagien, auquel il procure un soulagement important, même chez les patients réfractaires aux traitements classiques par des inhibiteurs de la pompe à protons usuels tels que l'oméprazole.

La composition de la présente invention peut être administrée sous les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale ou intraveineuse. On peut utiliser par exemple des formulations de comprimés ou de gélules contenant le ténatoprazole et l'anti-inflammatoire comme principes actifs, ou encore des émulsions ou solutions pour administration parentérale contenant un sel de ténatoprazole associé à un ou plusieurs anti-inflammatoires, avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel.

Les doses unitaires peuvent contenir entre 10 et 60 mg de ténatoprazole et entre 10 et 500 mg d'anti-inflammatoire, en particulier le diclofénac, le naproxène, l'ibuprofène, le célecoxib ou le rofécoxib.

A titre d'exemple, une formulation appropriée de gélule contenant du ténatoprazole associé à un anti-inflammatoire non stéroïdien classique, est indiquée ci-dessous :

	Ténatoprazole	20 mg
5	Diclofénac	100 mg
	excipients	q.s.p. 300 mg

Un exemple de formulation associant du ténatoprazole et un inhibiteur de cyclo-oxygénase est indiqué ci-dessous :

	Ténatoprazole	20 mg
10	Célécoxib	200 mg
	excipients	q.s.p. 300 mg

La posologie est déterminée par le praticien en fonction de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 15 20 et 40 mg, de ténatoprazole par jour, pour 20 à 1.600 mg d'anti-inflammatoire.

Par exemple, un traitement d'une poussée inflammatoire douloureuse d'arthrose du genou chez un sujet âgé peut consister en l'administration de 1 à 2 comprimés contenant 20 chacun 20 mg de ténatoprazole et 100 mg de diclofénac, chaque soir pendant une période de temps qui peut être comprise entre 4 et 10 semaines, dans le cas d'un traitement d'attaque ou d'entretien.

Dans le cas d'affections sévères, il peut être efficace 25 d'administrer ~~le~~ médicament dans un premier temps ~~par~~ voie intraveineuse, puis par voie orale. L'invention présente en outre l'avantage de permettre un traitement séquentiel efficace par simple administration, par semaine, d'un seul comprimé dosé à 20 ou 40 mg de ténatoprazole associé à 100 à 30 200 mg d'anti-inflammatoire par exemple le diclofénac, le célecoxib ou le rofécoxib.

L'étude de cas cliniques décrite ci-après a mis en évidence l'efficacité de la composition de l'invention.

Tableau 2
Prévention des troubles digestifs

Age/sexe	Association AINS / ténato.	Rapport en poids	Durée de traitement	Trouble digestif grave	Trouble digestif mineur	Tolérance
45/F	Naproxène / T	500/20	8 sem.	0	0	+++
55/F	Diclofénac / T	100/20	12 sem.	0	0	+++
42/M	Ibuprofène / T	1600/20	8 sem.	0	0	+++
34/M	Diclofénac / T	100/20	8 sem.	0	0	+++
52/M	Célécoxib / T	200/20	8 sem.	0	0	+++
39/M	Célécoxib / T	200/20	10 sem.	0	0	+++

T = ténatoprazole

Le rapport en poids de l'AINS au ténatoprazole est exprimé en mg. Ainsi "Naproxène / T" "500/20" signifie une gélule associant 500 mg de naproxène et 20 mg de ténatoprazole. Le traitement comprenait l'administration d'une gélule par jour pendant la durée indiquée. Dans le cas de l'association de l'ibuprofène et du ténatoprazole, chaque gélule contenait 400 mg d'ibuprofène et 5 mg de ténatoprazole, et l'administration se faisait à raison de 4 gélules par jour.

Les résultats exposés au Tableau 2 ci-dessus montrent que l'administration d'une composition suivant l'invention, associant le ténatoprazole à un anti-inflammatoire non stéroïdien, n'a entraîné aucun trouble digestif, grave ou mineur, et que le traitement a été très bien toléré.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour le traitement des manifestations douloureuses et inflammatoires caractérisée en ce qu'elle comprend en combinaison le ténatoprazole et un ou plusieurs anti inflammatoires.

5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2.

10 3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'anti-inflammatoire non stéroïdien est l'aspirine.

4. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'anti-inflammatoire non stéroïdien est choisi parmi le diclofénac, l'étodolac, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le piroxicam.

15 5. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 est choisi parmi le rofécoxib et célecoxib.

20 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le rapport en poids du ténatoprazole à l'anti-inflammatoire est compris entre 1:2 et 1:40.

25 7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend des doses unitaires contenant entre 10 et 60 mg de ténatoprazole et entre 10 et 500 mg d'anti-inflammatoire.

8. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le ténatoprazole est sous forme de sel de potassium, de magnésium, de sodium ou de calcium.

30 9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous une forme pour administration orale ou parentérale.

10. Utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un anti-inflammatoire pour la fabrication d'un médicament

destiné au traitement des manifestations douloureuses et inflammatoires.



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

DEPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1... / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260559

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	B1365FR																																																				
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0213M																																																				
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Composition pharmaceutique associant le ténatoprazole et un anti-inflammatoire.																																																					
LE(S) DEMANDEUR(S) :																																																					
NEGMA GILD Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg 78117 TOUSSUS LE NOBLE France		MITSUBISHI PHARMA CORPORATION 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku 103-8405 TOKYO Japon																																																			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» Si'il y a plus de trois Inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).																																																					
<table border="1"><tr><td>Nom</td><td colspan="2">SCHUTZE</td></tr><tr><td>Prénoms</td><td colspan="2">François</td></tr><tr><td>Adresse</td><td>Rue</td><td>4, rue Charles Baudelaire</td></tr><tr><td></td><td>Code postal et ville</td><td>78860 ST NOM LA BRETECHE</td></tr><tr><td colspan="3">Société d'appartenance (<i>facultatif</i>)</td></tr><tr><td>Nom</td><td colspan="2">CHARBIT</td></tr><tr><td>Prénoms</td><td colspan="2">Suzy</td></tr><tr><td>Adresse</td><td>Rue</td><td>10, rue Floris Osmond</td></tr><tr><td></td><td>Code postal et ville</td><td>94000 CRETEIL</td></tr><tr><td colspan="3">Société d'appartenance (<i>facultatif</i>)</td></tr><tr><td>Nom</td><td colspan="2">FICHEUX</td></tr><tr><td>Prénoms</td><td colspan="2">Hervé</td></tr><tr><td>Adresse</td><td>Rue</td><td>26bis, boulevard de Strasbourg</td></tr><tr><td></td><td>Code postal et ville</td><td>94130 NOGENT SUR MARNE</td></tr><tr><td colspan="3">Société d'appartenance (<i>facultatif</i>)</td></tr><tr><td>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163 21/10/2002</td><td colspan="2"></td></tr></table>			Nom	SCHUTZE		Prénoms	François		Adresse	Rue	4, rue Charles Baudelaire		Code postal et ville	78860 ST NOM LA BRETECHE	Société d'appartenance (<i>facultatif</i>)			Nom	CHARBIT		Prénoms	Suzy		Adresse	Rue	10, rue Floris Osmond		Code postal et ville	94000 CRETEIL	Société d'appartenance (<i>facultatif</i>)			Nom	FICHEUX		Prénoms	Hervé		Adresse	Rue	26bis, boulevard de Strasbourg		Code postal et ville	94130 NOGENT SUR MARNE	Société d'appartenance (<i>facultatif</i>)			DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163 21/10/2002		
Nom	SCHUTZE																																																				
Prénoms	François																																																				
Adresse	Rue	4, rue Charles Baudelaire																																																			
	Code postal et ville	78860 ST NOM LA BRETECHE																																																			
Société d'appartenance (<i>facultatif</i>)																																																					
Nom	CHARBIT																																																				
Prénoms	Suzy																																																				
Adresse	Rue	10, rue Floris Osmond																																																			
	Code postal et ville	94000 CRETEIL																																																			
Société d'appartenance (<i>facultatif</i>)																																																					
Nom	FICHEUX																																																				
Prénoms	Hervé																																																				
Adresse	Rue	26bis, boulevard de Strasbourg																																																			
	Code postal et ville	94130 NOGENT SUR MARNE																																																			
Société d'appartenance (<i>facultatif</i>)																																																					
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)																																																					
Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163 21/10/2002																																																					



BREVET D'INVENTION

N° 11235*02

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.../2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W/260599

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint-Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Vos références pour ce dossier (facultatif)	B1365FR
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0213115

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Composition pharmaceutique associant le ténatoprazole et un anti-inflammatoire.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

NEGMA GILD
Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg
78117 TOUSSUS LE NOBLE
France

MITSUBISHI PHARMA CORPORATION
2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku
103-8405 TOKYO
Japon

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs,
utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		HOMERIN	
Prénoms		Michel	
Adresse	Rue	9, villa des Roseraies	
	Code postal et ville	91080	COURCOURONNES
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		TACCOEN	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	9, avenue de Villiers	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		INABA	
Prénoms		Yoshio	
Adresse	Rue	2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku	
	Code postal et ville	103-8405 TOKYO - Japon	
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Jean L'HELGOUALCHI CPI 92-1163 21/10/2002			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.